Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Kurt Kochsiek

EINFLUß VON PARATHORMON UND CALCIUM AUF DIE ÜBERLEBENSZEIT DER BINEPHREKTOMIERTEN RATTE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Johannes Widenmayer
aus Mellrichstadt

Würzburg, den 21. 1. 1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Kurt Kochsiek

EINFLUß VON PARATHORMON UND CALCIUM AUF DIE ÜBERLEBENSZEIT DER BINEPHREKTOMIERTEN RATTE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Johannes Widenmayer
aus Mellrichstadt

Würzburg, den 21. 1. 1981

Referent: Priv. Doz. Dr. med. H. Hennemann

Korreferent: Prof. Dr. med. Kurt Kochsiek

Dekan: Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 25.6.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0069

INHALTSVERZEICHNIS Seite

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG 1

B. ANALYTIK UND METHODIK 6

1. Tierexperimentelle Methodik 6

a. Schaffung akut urämischer Versuchstiere durch Binephrektomie 6

b. Methodik der Parathyroidektomie (PTX) 7

c. Blutentnahmetechnik 8

d. Ermittlung der Überlebenszeiten 10

e. Versuchsaufbau und Kollektive 10

2. Analytische Methodik 13

a. Harnstoff-N- und Elektrolytbestimmungen 13

b. Verwendete Apparaturen 13

c. Versuchsreagenzien 13

Parathormon 14

Calcium 15

C. ERGEBNISSE 15

1. Ergebnisse im Bezug auf die Über-

lebenszeit 15

2. Ergebnis der Serum-Ca- und K-Auswertung 18

D. ZUSAMMENFASSENDE DARSTELLUNG UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE 30

ANHANG

STATISTIK 32

TABELLEN 34

LITERATURVERZEICHNIS 44

TABELLEN Seite

Tab. 1 Versuchsreihe I Gruppe I (PTX + PTH) Überlebenszeiten mit Ca und K Serumparametern von 11 urämischen Versuchstieren 34

Tab. 2 Versuchsreihe I Gruppe II (ScheinOP + PTH) Überlebenszeiten mit Ca und K Serumparametern von 12 urämischen Versuchstieren 35

Tab. 3 Versuchsreihe II Gruppe I (PTX + PTH) i.p. Überlebenszeiten mit Ca und K Serumparametern von 11 urämischen Versuchstieren 36

Tab. 4 Versuchsreihe II Gruppe II (ScheinOP + PTH) Überlebenszeiten mit Ca und K Serumparametern von 9 urämischen Versuchstieren 37

Tab. 5 Gruppe III ScheinOP (Kontrolle) bei 23 urämischen Tieren 38

Tab. 6 Gruppe IV (Kontrolle) (PTX) bei 22 urämischen Tieren 39

Tab. 7 Versuchsreihe III Gruppe V Überlebenszeiten mit Ca-Serumparametern bei 10 urämischen Ratten und täglicher Substitution von 0,1 ml Ca 40

Tab. 8 Versuchsreihe III Gruppe VI Überlebenszeiten mit Ca und K Serumparametern von 10 urämischen Versuchstieren bei täglicher Gabe von 0,2 ml Ca 41

Tab. 9 Versuchsreihe III Gruppe VII Überlebenszeiten mit Ca und K Serumparametern von 18 urämischen Versuchstieren bei täglicher Gabe von 0,4 ml Ca 42

ABBILDUNGEN Seite

Abb. 1 Vereinfachte Darstellung der Parathormon-Serumcalciumregulation (18) 5

Abb. 2 Darstellung der Schilddrüsenregion und anatomisch-topographische Lage der Nebenschilddrüse bei der Ratte (20) 9

Abb. 3 Versuchsaufbau 12

Abb. 4 Vergleichende Überlebenszeiten der Gruppen der Versuchsreihen I und II und deren Kontrolltiere (vgl. Tab. 1, 2, 3, 4, S. 33 ff.) 16

Abb. 5 Calcium-Endwert im Serum der einzelnen Gruppen 20

Abb. 6 Einzelwerte des Ca-Stundenprofils der Gruppe II (ScheinOP + PTH) der Versuchstiere I (PTH-Substitution nach 24 h) 21

Abb. 7 Einzelwerte des Ca-Stundenprofils der Gruppe III (ScheinOP, Kontrolle) 22

Abb. 8 Einzelwerte des Ca-Stundenprofils der Gruppe IV (PTX, Kontrolle) 23

Abb. 9 Einzelwerte des Ca-Stundenprofils der Gruppe I (PTX + PTH) der Versuchsreihe I (PTH-Substitution nach 24 h) 24

Abb. 10 Darstellung der Verlängerung der Überlebenszeit der einzelnen Tiere mit Zunahme der Ca-Konzentration von 0,1/0,2/0,4 ml pro Tag gegebenem Ca-Glukonat 25

Abb. 11 Korrelation zwischen den Ca/K-Werten im Serum und der Stunden-Überlebenszeit der Versuchstiere der einzelnen Gruppen ($r = 0,32$, $p < 0,001$) 26

Abb. 12 Korrelation zwischen den Ca-Werten im Serum und der Stunden-Überlebenszeit der Versuchstiere der einzelnen Gruppen ($r = 0,26$, $p < 0,01$) 27

Abb. 13 Ca/K-Quotient der einzelnen Gruppen 28

Abb. 14 K-Endwert im Serum der einzelnen Versuchstiere innerhalb ihrer Gruppen 29

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Das von der Nebenschilddrüse in den Epithelkörperchen gebildete Parathormon ist ein Polypeptid mit einem MG von 8600. Es ist für die Hormonwirkung verantwortlich und liegt je nach der Sequenz der Aminosäuren in einer A-, B- und C-Form vor. Seine Angriffspunkte sind der Knochen, die Nieren und der Darm.
Am Skelett wirkt in Anwesenheit von Vitamin K das Parathyroideahormon auf die Osteocyten und Osteoklasten ein, wodurch der Knochenabbau stimuliert und Ca freigesetzt wird. Infolgedessen kommt es neben der Erhöhung der Blut-Ca-Werte auch zu einer gleichzeitigen Mobilisierung von Phosphat aus den Knochenanteilen. Während nach Hormonausschüttung ein Ansteigen der Ca--Werte und Mg-Werte zu verzeichnen ist, steigt gleichzeitig durch verminderte tubuläre Rückresorption der Niere die Ausscheidung der Phosphate Na und K (26, 45). Es handelt sich dabei wohl um einen direkten Angriffspunkt des Hormons, wobei die Regelung der PTH-Sekretion unmittelbar durch den Plasma-Ca-Spiegel beeinflußt wird.
In dieser Arbeit soll das Hauptaugenmerk der Wirkung des PTH auf die renalen Anteile gelten.

Die Aufgabe der Niere in der Blutcalciumkontrolle durch Parathyroideahormon ist seit langem bekannt (1, 16, 46). Frühere Untersuchungen stellten eine beschleunigte Ausscheidung von Phosphaten in direktem Zusammenhang nach PTH-Gaben durch die Niere fest (8, 54).
Die 1954 erfolgten Versuche mit binephrektomierten "Mongrel dogs", denen die Nebenschilddrüsen entfernt waren, ergaben 24 - 72 Stunden post operationem einen Serum-Ca-Abfall in Bereichen von 10,07 auf 6,96 mg/ml, wobei gleichzeitig das anorganische Phosphat von 8,04 auf 17,25 mg/100 ml signifikant anstieg. Nach Injek-

tionen von 50 USP-Einheiten PTH pro kg des Körpergewichts wurde aber keine wesentliche Anhebung im Blut-Ca-Spiegel der Tiere erzielt (21).
PTH-Extrakte, in größerem zeitlichen Abstand nach Parathyroidektomie und Binephrektomie verabreicht, konnten, wie schon oben erwähnt, keine deutliche Anhebung des Serum-Ca-Wertes erzielen; es sei denn, das PTH-Extrakt wurde unmittelbar nach der Binephrektomie gegeben (53). In diesem Fall wurden typische Anstiege im Serum Ca der Versuchstiere beschrieben (51). Stewart und Bowen leiteten von diesem Ergebnis ab, daß der Hauptangriffsort von PTH die Niere ist.
Sie hielten es nach ihren Forschungsergebnissen für wahrscheinlich, daß durch den Eingriff der Binephrektomie und der damit verbundenen Urämie ein Angriff des gegebenen Hormons am urämischen Tier nicht mehr wirksam zum Tragen kommt. Sie schlossen gleichzeitig jedoch nicht aus, daß eine Restfunktion der Niere noch besteht, die sich, wie es sich aus ihren Versuchen ergab, bei PTH-Gabe unmittelbar nach einer Binephrektomie mit einem Ca-Anstieg im Serum manifestiert. Das Ansteigen der Phosphate und anderer Anionen nach Binephrektomie stellt ihrer Ansicht nach ein weiteres Hindernis für den Anstieg des Serum Ca nach erfolgter PTH-Injektion dar.
Nachdem in den 60er Jahren PTH isoliert und in völlig gereinigter Form gewonnen werden konnte (3, 4, 6, 47, 44, 7), kam man zu dem Schluß, daß die Wirkung des PTH durch die cycl. 3,5 AMP übermittelt wird und daß sich gleiche Rezeptoren in Niere und Knochen befinden (11, 24, 55, 28, 29, 35).
Untersuchungen der Adenylcyclase an isolierten Nierentubuli (12) erbrachten das Ergebnis, daß der Rezeptor des PTH zwischen den Tubuli der Nierenrinde liegt (11).

Nach neueren Untersuchungen enthält das Membransystem der Niere nicht nur den Rezeptor für PTH und die Schaltstelle zwischen Adenylcyclase und PTH, sondern

auch das System der Inaktivierung dieses Hormons (31, 5, 57). Incubation von gereinigten Rinder-PTH in 20 Min. bei 37° C mit Plasmamembranenfraktionen von Rattennieren ergaben eine biologische Inaktivierung von 90 % (Markus Heersche Aurbach, unpublished).

Gleiche Ergebnisse erbrachte der Versuch mit 0,1 mm dicken 17 mg schweren Querschnitten von Nierenparenchym männlicher Wistarratten, die in einem Phosphatpuffergemisch mit 60 USP Einheiten beimpft bei 37° C 60 min. incubiert wurden, wobei eine völlige Inaktivierung des PTH erzielt wurde (39).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Wirkungen von Parathormon-Gaben an parathyroidektomierten und binephrektomierten weiblichen Wistarratten darzustellen. Dabei wurde besonderes Augenmerk der Tatsache geschenkt, ob die verabreichten Dosen von Parathormon in der akuten urämischen Phase eine Verlängerung bzw. Verkürzung der Überlebenszeit der einzelnen Tiere bewirken konnte. Desweiteren sollten der direkte Einfluß der PTH-Gaben auf die Entwicklung der Elektrolyte im Serum, insbesondere die Relation von K zu Ca der urämischen Tiere und darüberhinaus eventuelle Auswirkungen auf die Überlebenszeit nach Binephrektomie gezeigt werden.

Die Frage, inwieweit Parathormon im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz als nephrotrope Substanz Wirkung zeigt, wird seit langem und in letzter Zeit vermehrt diskutiert.
Der klinische Aspekt eines sekundären Hyperparathyroidismus im Rahmen einer Urämie ist in der Klinik seit langem bekannt (17, 40, 41, 48, 25, 19, 49, 43, 27).

Massry fand in seinen Untersuchungen der 70er Jahre eindeutige Zusammenhänge zwischen Urämiesymptomen in

Abhängigkeit von vielfach erhöhten Parathormonspiegeln.
Der Anstieg der Ca-Werte im Gehirn, gekoppelt mit pathologischem EEG bei urämischer Encephalopathie, ging eindeutig mit einem erheblichen Anstieg des Serum-PTH--Spiegels einher (2, 22).
Auch der im Rahmen eines urämischen Syndroms auftretende Juckreiz (32, 23) sowie Gewebeverkalkungen bis zur Osteodystrophie (32, 34, 33) wurden mittels Parathyroidektomie verbessert oder zum Verschwinden gebracht.

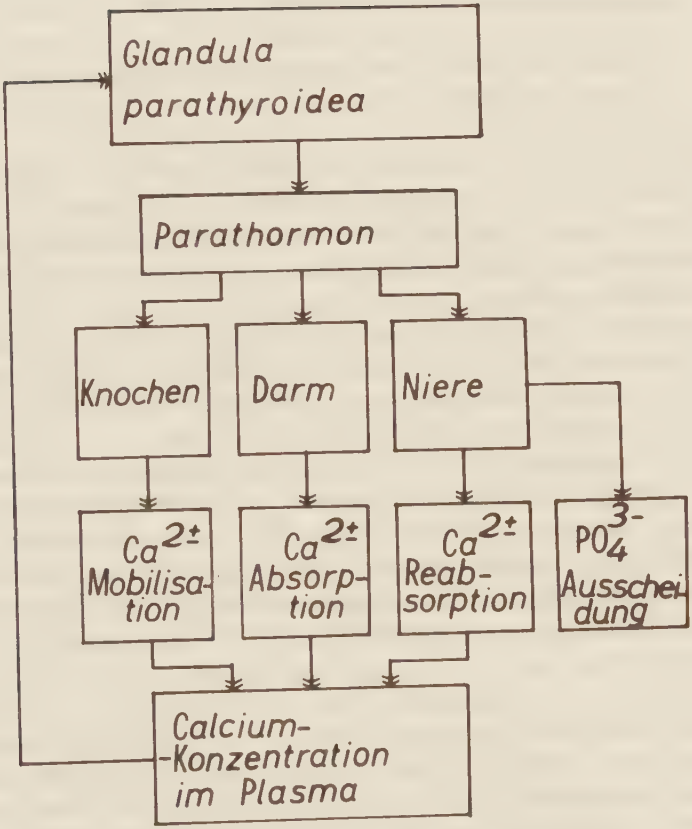


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Parathormon-Serumcalciumregulation (18)

B. ANALYTIK UND METHODIK

1. Tierexperimentelle Methodik

a. Schaffung akut urämischer Versuchstiere durch Binephrektomie

Als Versuchstiere wurden weibliche Wistarratten der Firma Ivanovas (Kisslegg) verwendet, die bei 24° C in künstlichem Tag-Nacht-Rhythmus gehalten wurden und als Nahrung Altromin^{R} Standardkost und Leitungswasser verabreicht bekamen.
Zweck des Verfahrens war es, eine reproduzierbare, tierexperimentelle Niereninsuffizienz und akute Urämie zu erzeugen. Dabei wurden Versuchstiere von durchschnittlich 200 g Körpergewicht verwendet.
Die Progredienz der Urämie jeder einzelnen Ratte wurde durch tägliche Blutentnahme und Harnstoff-N-Bestimmung verfolgt. So wurden innerhalb weniger Stunden ständig steigende Harnstoff-Stickstoff-Konzentrationen im Serum erzielt. Bei einzelnen Tieren wurden im Serum Harnstoff-N-Konzentrationen von 400 - 500 mg/100 ml erreicht.

Die Binephrektomie wurde in voller Äthernarkose durchgeführt. Nach 2 - 3 cm langem medianen Einschnitt in die Rückenhaut, wobei vorher die Grannenhaare der Ratte säuberlich entfernt wurden, präpariert man die Cutis beidseitig der Wirbelsäule nach lateral unten ab. In Höhe der Regio abdominalis lateralis wurden mit Hilfe der OP-Schere zu jeder Seite zwei ca. 1 cm lange Schrägschnitte gelegt, wobei man die tieferen Schichten der Rückenmuskulatur durchtrennt und den Retroperitonealraum eröffnet. Nach Aufsuchen der Nieren wurden diese aus dem Nierenfettlager vorsichtig gelöst. An beiden Nieren wurde nun unter Erhaltung

der am oberen Nierenpol befindlichen Nebenniere die capsula fibrosa entfernt und die zu- und ableitenden Gefäße unterhalb des Hilus abgebunden. Im Anschluß daran wurde die Wundfläche doppelseitig vernäht. Die Binephrektomie wurde ausnahmslos an allen Versuchstieren vorgenommen. Die Ausfälle an Versuchstieren als Folgeerscheinung des schweren Eingriffs waren minimal.

b. Methodik der Parathyroidektomie (PTX)

Die Entfernung der Nebenschilddrüsen wurde in oberflächlicher Äther-Narkose durchgeführt. Die Operation stellte im Vergleich zur Binephrektomie einen verhältnismäßig kleinen Eingriff dar. Nach medianer Inzision der Halshaut vom Larynx bis zum Sternum und nach vorsichtiger Spaltung der Hals- und Schlundmuskulatur (M. digastricus, sternohyoideus, omohyoideus) wurde mit Hilfe des OP-Stereomikroskops die Schilddrüse dargestellt.
Sie ist zu beiden Seiten der Trachea unterhalb des Larynx gelegen und durch einen Isthmus, der über die ventrale Oberfläche der Trachea verläuft, verbunden. Durch leichte seitliche Verschiebung der einzelnen Schilddrüsenlappen unter dem OP-Mikroskop konnten die beidseitig am kranialen Pol anterio-lateral gelegenen stecknadelkopfgroßen Nebenschilddrüsen aufgefunden werden. Diese galt es nun mittels einer spitzen Elektrode des Hochfrequenz-Thermocauters unblutig zu entfernen (14, 15). Um den Erfolg der Operation zu gewährleisten, dürfen hierbei weder Teile der Schilddrüse noch eines der die Schilddrüse versorgenden Gefäße beschädigt werden. Die Problematik lag somit im zügigen und möglichst unblutigen Arbeiten. Dabei war das Augenmerk darauf gerichtet, die Operationszeit nicht zu lange auszudehnen, um den Operationsstreß und die Narkosebelastung der Tiere möglichst gering zu halten. Besondere Sorgfalt wurde auf eine saubere

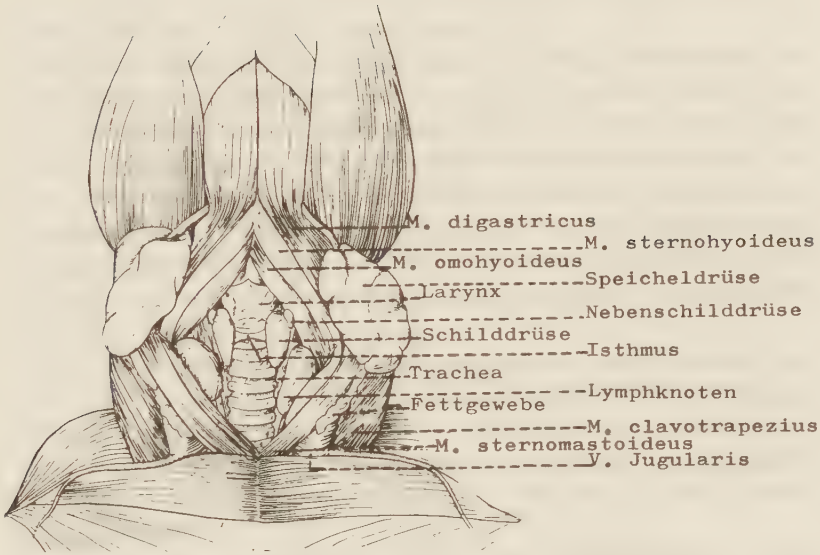
Innen- und Außennaht von Muskulatur und Haut verwendet.
Um bei dieser ins Hormonsystem eingreifenden Operation vergleichende Parameter zu gewinnen, mußte gegen Kontrolltiere gearbeitet werden, die einer Schein--Operation an gleicher Stelle unterzogen wurden.
Als direkte Kontrolle des OP-Erfolgs an der Nebenschilddrüse wurde vor und nach der Operation (24 Stunden Abstand) der Serum-Calcium-Spiegel jeder parathyroidektomierten Ratte bestimmt. Bei erfolgreicher, vollständiger Parathyroidektomie konnte ein Abfall der Calciumkonzentration um 1 - 1,5 mval/l innerhalb von 24 h beobachtet werden.

c. Blutentnahmetechnik

Das zur täglichen Untersuchung benötigte Blut wurde mit Hilfe eines mit Liquemin beschickten Glasröhrchens aus dem Augenplexus entnommen. Die Kanüle wurde dabei mit einer Drehbewegung ca. 0,5 cm in den medialen Augenwinkel eingebracht.

Um den Entnahmestreß nicht zu stark zum Tragen kommen zu lassen, bewährte sich dabei eine leichte Äthernarkose. Die als Folgeerscheinungen teilweise auftretenden Haematome bildeten sich innerhalb weniger Stunden zurück. Die tägliche Blutentnahme wurde für alle Tiere am Vormittag festgesetzt.

Besondere Schwierigkeiten ergaben sich bei der Blutentnahme hoch-urämischer Tiere. Zum einen bedingt durch den zusätzlichen Blutentnahmestreß, zum anderen durch die sich immer schwieriger gestaltende Blutgewinnung, war man bemüht, möglichst schonend zu arbeiten, um die Überlebenszeit möglichst wenig zu beeinflussen.



Dorsalseite

Rechtslaterale Seite

Abbildung 2: Darstellung der Schilddrüsenregion und anatomisch-topographische Lage der Nebenschilddrüse bei der Ratte (20)

d. Ermittlung der Überlebenszeiten

Die Überlebenszeit der Versuchstiere wurde vom Zeitpunkt der erfolgten Binephrektomie ab gemessen. Man war dabei bemüht, den Todeszeitpunkt möglichst genau zu ermitteln. So wurde nach anfänglichen nächtlichen Todeszeiten der Termin der Binephrektomie in der Art verschoben, daß der Todeszeitpunkt in den Tagesrhythmus hineinfiel. Nur dadurch war eine genaue Festlegung der Überlebenszeit gewährleistet.

Bei der direkten Ermittlung der Überlebenszeit fiel auf, daß die einzelnen Ratten einer Gruppe, die sich auch zumeist in einem Käfig befanden, in ihrem jeweiligen Todeszeitpunkt nur wenige Stunden auseinander lagen.

Andere Versuchstiere der gleichen Versuchsreihe aber wiesen deutlich kürzere oder längere Überlebenszeiten auf.
Inwieweit der Streß der täglichen Blutentnahme im fortgeschrittenen urämischen Stadium der Versuchstiere die Überlebenszeit beeinflußte, war anhand des Versuchsaufbaus nicht festzustellen.

e. Versuchsaufbau und Kollektive

Der Versuchsaufbau besteht aus 2 Versuchsreihen, welche sich in der Darreichungsform des substituierten Parathormons unterscheiden. In der Versuchsreihe I wurde eine subcutane, in der Versuchsreihe II eine intraperitoneale Parathormongabe vorgenommen. Jede Art der Parathormondarreichung zeigte ihre unterschiedliche Wirkung auf die Überlebenszeit.

Jede Versuchsreihe setzt sich aus zwei Gruppen (I + II) (PTX + PTH) und (ScheinOP + PTH) weiblicher Wistarratten gleichen Gewichts und Alters in Kollektiven von

9 - 12 Stück zusammen (s. Abb. 3).
Dabei wurden die Tiere der Gruppe I (PTX + PTH) einer Parathyroidektomie unterzogen und ihnen gleichzeitig Parathormon substituiert.
Die Tiere der Gruppe II (ScheinOP + PTH) wurden hingegen lediglich an der Nebenschilddrüse scheinoperiert und bekamen dann Parathormon verabreicht. Die restlichen beiden Gruppen III und IV (ScheinOP + PTX) wurden als Kontrolltiere herangezogen. Diesen beiden Gruppen wurde kein Parathormon verabreicht.

An allen Tieren wurde eine Binephrektomie vorgenommen. Sie wurden in einen Zustand der akuten Urämie versetzt. Die Ratten der Gruppe I (PTX + PTH) und der Gruppe IV (PTX) wurden unmittelbar im Anschluß an die Binephrektomie vollständig mit Hilfe des Thermocauters parathyroidektomiert.
Der Versuchsgruppe I (PTX + PTH) wurde zusätzlich (nach Erfolgskontrolle über die Nebenschilddrüsenentfernung anhand des Abfalls des Serum-Calcium-Spiegels) 24 h nach der Operation Parathormon substituiert (13).

Zur Objektivierung dieser Untersuchungen wurde im Anschluß daran eine Versuchsreihe III, bestehend aus den Gruppen V, VI und VII, durchgeführt.
Dabei wurden drei Kollektiven parathyroidektomierter, binephrektomierter Ratten 10%iges Calciumgluconolactobionat der Firma Sandoz^{R} in steigender Dosierung von 0,1 / 0,2 / 0,4 ml Ca jedem einzelnen Tier verabreicht.
In gleicher Weise wie bei den oben beschriebenen Versuchsreihen I und II wurden dabei die Überlebenszeiten der einzelnen Tiere und die Entwicklung ihrer Laborparameter bestimmt.

VERSUCHSAUFBAU

Versuchsreihe I, PTH (s.c.)	- Gruppe I (PTX + PTH)
	- Gruppe II (ScheinOP + PTH)
Versuchsreihe II, PTH (i.p.)	- Gruppe I (PTX + PTH)
	- Gruppe II (ScheinOP + PTH)
Kontrolle	- Gruppe III (ScheinOP)
	- Gruppe IV (PTX)
Versuchsreihe III, Ca (i.m.)	- Gruppe V (0,1 ml)
	- Gruppe VI (0,2 ml)
	- Gruppe VII (0,4 ml)

Zeichenerklärung:

PTH	= Parathormon
PTX	= Parathyroidektomie
ScheinOP	= Scheinoperation
PTH s.c.	= Parathormon subcutan verabreicht
PTH i.p.	= Parathormon intraperitoneal verabreicht
Ca i.m.	= Ca intramuskulär verabreicht

Abbildung 3

2. Analytische Methodik

a. Harnstoff-N- und Elektrolytbestimmungen

Um die Progredienz der Urämie der Versuchstiere zu manifestieren, wurde täglich die Harnstoff-N-Bestimmung aus Serum der Tiere durchgeführt (50). Die Untersuchung wurde nach Marsh et al. am Technicon Autoanalyzer bestimmt (30).

Natrium und Kalium wurden flammenphotometrisch (Flammenphotometer "Eppendorf") unter Verwendung der Originaleichlösung der Firma abgelesen.

Eine besondere Stellung innerhalb der Versuche nahm die Auswertung der Calcium-Serum-Werte ein, die flammenabsorptionsspektometrisch ermittelt wurden.

Zu Beginn des Versuchsablaufs wurden 2-3 ml Blut jeder unbehandelten Ratte entnommen und als Ausgangswert für die weiteren Untersuchungen herangezogen.

b. Verwendete Apparaturen

Wie bereits schon erwähnt, wurde die Resektion der Nebenschilddrüse elektrochirurgisch angegangen. Man bediente sich dabei des Hochfrequenz Thermocauter Erbotom K 25.
Der Eingriff wurde unter dem biokularen OP-Mikroskop der Fa. Leitz bei punktueller Beleuchtungsquelle durchgeführt.

c. Versuchsreagenzien

α. Parathormon

In der gesamten Arbeit wurde ausschließlich Parathor-

mon^{R}, ein Präparat der Hormonchemie München, verwendet. Dieser Stoff wurde dabei in der Versuchsreihe I subcutan, in der Versuchsreihe II intraperitoneal verabreicht.
Dabei stand Parathormon als standardisiertes Extrakt in isotonischer, wässriger Lösung zur Verfügung.

Die zu verabreichenden Mengen des Hormons wurden je zur Hälfte auf 2 Portionen am Tag verteilt. Die Impfung wurde täglich zur gleichen Zeit am Morgen und am Spätnachmittag vorgenommen.
Im Vorversuch wurden den Tieren ca. 20 - 30 USP Einheiten gegeben, wobei aber weder für die Überlebenszeit noch im Elektrolythaushalt der Tiere Wirkungen erzielt werden konnten (37, 38).
In den nachfolgenden Versuchsreihen wurden Parathormon von 0,003 ml/g Ratte appliziert, sodaß eine ca. 200 g schwere Ratte 0,6 ml PTH verabreicht bekam.
Diese Menge entsprach 60 USP (US-Pharmakopoe) Einheiten oder 12 Collip-Einheiten, wobei 1 USP-Einheit Parathormon als der hundertste Teil der Menge bezeichnet wird, die den Serum-Ca-Gehalt von normalen Hunden 16 - 18 h nach der Applikation um 1 mg/100 ml erhöht (13).

In einer Empfindlichkeitsskala gegenüber PTH, gemessen in USP-Einheiten bis zum Erreichen einer Hypercalcämie, belief sich bei einigen Autoren die Einheitenzahl bei der Ratte auf 10 - 100 USP-Einheiten (9, 10).

In unserem Versuchsaufbau wurde das Parathyroid-Gesamtextrakt 24 h nach erfolgreicher Parathyroidektomie oder SheinOP auf 2 Portionen am Tag verteilt verabreicht. Die Gabe wurde bis zum Exitus letalis der Tiere fortgeführt.

β. Calcium

In der Versuchsreihe III wurde den Versuchstieren intramuskulär Calcium verabreicht, wobei der Gruppe V 0,1 ml, der Gruppe VI 0,2 ml und der Gruppe VII 0,4 ml der Ca-Lösung täglich gespritzt wurde. Dabei verwendete man die gebräuchliche 10%ige Lösung von Calciumgluconat der Firma Sandoz (Calcium Sandoz^{R} Ampullen).

C. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse im Bezug auf die Überlebenszeit

Aus den Resultaten des oben beschriebenen Versuchsaufbaus, die Überlebenszeit betreffend, konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden:

Die in der Versuchsreihe I mit Parathormon subcutan verabreichten Tiere hatten eine deutlich verkürzte Überlebenszeit gegenüber den Tieren der Versuchsreihe II, denen Parathormon intraperitoneal gegeben wurde. So überlebten die Tiere der Versuchsreihe I im Mittel 75 Stunden (PTX + PTH = 75 h), (ScheinOP + PTH = 76 h) gegenüber den Tieren der Versuchsreihe II, die im Mittel mit 89 h (PTX + PTH) und 99 h (ScheinOP + PTH) eine erhebliche Steigerung der Überlebenszeit boten.

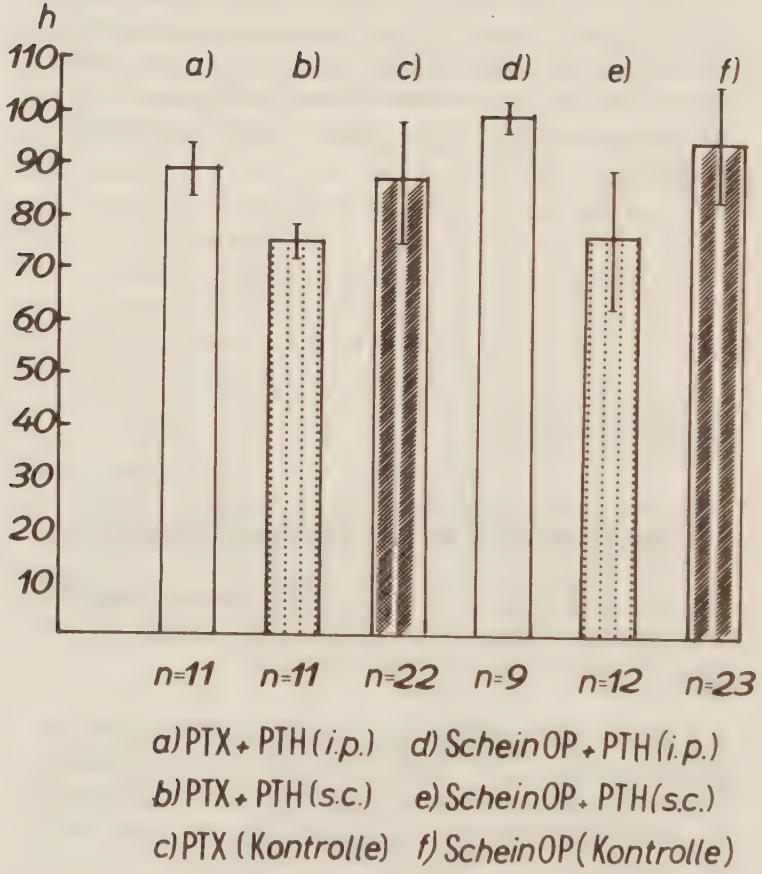


Abbildung 4: Vergleichende Überlebenszeiten der Gruppen der Versuchsreihen I und II und deren Kontrolltiere (vgl. Tab. 1, 2, 3, 4, S. 34 ff.)

Die Abweichungen der Überlebenszeiten einzelner Tiere innerhalb ihrer Gruppe waren teilweise dennoch so extrem, daß daraus keine verwertbare Signifikanz zustande kam.
Die Frage, ob Parathormon in den oben geschilderten Darreichungsformen subcutan und intraperitoneal tatsächlich als der lebensverkürzende Faktor zum Tragen kam, wurde weiterhin mittels der Kontrolltiere der jeweiligen Gruppen zu klären versucht. Es ergab sich dabei, daß die subcutan mit PTH behandelten Tiere der Versuchsreihe I gegenüber ihren Kontrolltieren eine eindeutig verkürzte Überlebenszeit aufwiesen. So standen, wie bereits oben erwähnt, 75 (PTX + PTH) bzw. 76 (ScheinOP + PTH) Stunden Überlebenszeit 94 (ScheinOP) bzw. 87 (PTX) Stunden der Kontrolltiere gegenüber (vgl. Tab. 5, 6, S. 38 f.).

Daraus konnte man schließen, daß das in unserem Versuchsaufbau verwendete PTH als Urämiegift wenn überhaupt am ehesten in subcutaner Applikation lebensverkürzende Wirkung zeigt.
Bei intraperitonealer PTH-Gabe war nach den Überlebenszeiten keinerlei Anhalt für eine Lebensverkürzung nachzuweisen, lagen die Überlebenszeiten sogar über denjenigen der Kontrolltiere.

Eine weitaus einfachere Erklärung für die verkürzten Lebenszeiten stellt die Tatsache dar, daß die Gruppen von Versuchstieren mit durchgeführter Parathyroidektomie, bedingt durch den doppelten Operationsstreß (36), aber vor allem durch den Eingriff in den Ca-Haushalt, eher zu Tode kamen, obgleich ihnen Parathormon substituiert wurde.
Diese Annahme fand Unterstützung durch die Ergebnisse der folgenden Untersuchungsreihen.

2. Ergebnis der Serum-Ca- und K-Auswertung

Im Rahmen der in der Arbeit ausgewerteten Serumelektrolyte kamen den Ca- wie den K-Werten, wie schon oben erwähnt, eine besondere Bedeutung zu. Dabei spielte Ca als Leitwert für den erfolgreichen Abschluß der Parathyroidektomie sowie als Grad- und Wirkungsmesser des substituierten Parathormons eine entscheidende Rolle. Die K-Werte zeigten dabei die Progredienz der Urämie auf (s. Abb. 5, S. 20).

In den Versuchsreihen konnte in den Gruppen, in welchen die Tiere scheinoperiert wurden und gleichzeitig Parathormon substituiert bekamen, keine Erhöhung der Ca-Werte erzielt werden. Dabei glichen die Ergebnisse denen der Kontrolltiere (s. Abb. 6, 7, S. 21 f.).

Bei den parathyroidektomierten Tieren (PTX), denen zusätzlich Parathormon verabreicht wurde, war ein leichter Anstieg der Ca-Werte sowohl bei intraperitonealer als auch subcutaner Hormongabe zu verzeichnen (56) (s. Abb. 8, 9, S. 23 f.).

In diesen Fällen konnte aber der Ausgangscalciumwert trotz Substitution von PTH nicht mehr erreicht werden. Dennoch zeigte sich, wie auch schon von Stoerk beschrieben, die calciumsteigernde Wirkung von Parathormon bei der bilateral binephrektomierten Ratte (52).

In einer neu erstellten Versuchsreihe III wurden anstelle der Parathormongabe an 3 Gruppen V, VI, VII steigende Dosen von Ca i.m. in die Glutealmuskulatur der Versuchstiere gegeben. Dabei glich die Vorbehandlung mit Parathyroidektomie und Binephrektomie den übrigen Gruppen. In diesem Versuchsabschnitt konnten mit zunehmender Calciumsubstitution innerhalb der 3 Gruppen steigende Überlebenszeiten festgestellt werden (s. Abb. 10 sowie Tab. 7, 8, 9, S. 25 sowie S. 40 ff.).

Dieses Ergebnis gab den Anlaß, die Korrelation zwischen den Serum-Ca-Werten und der Überlebenszeit aller Gruppen zu analysieren (s. Abb. 11, S. 2).
Daraus resultierte eine signifikante Korrelation. Von diesen Ergebnissen ausgehend wurde versucht, mittels Bildung eines Ca-K-Quotienten sämtlicher Gruppen Abhängigkeiten innerhalb der Überlebenszeiten festzustellen (s. Abb. 12, 13, S. 2 f.).
Auch unter diesem Aspekt konnte eine signifikante Korrelation zwischen den Ca-K-Quotienten und der Überlebenszeit gefunden werden.

Innerhalb der Serum-K-Entwicklung der einzelnen Tiere aller Gruppen zeichnete sich kein Einfluß von Parathormon ab. Die Serum-K-Werte der urämischen Tiere bewegten sich für alle Gruppen im gleichen Niveau (s. Abb. 14, S. 29).

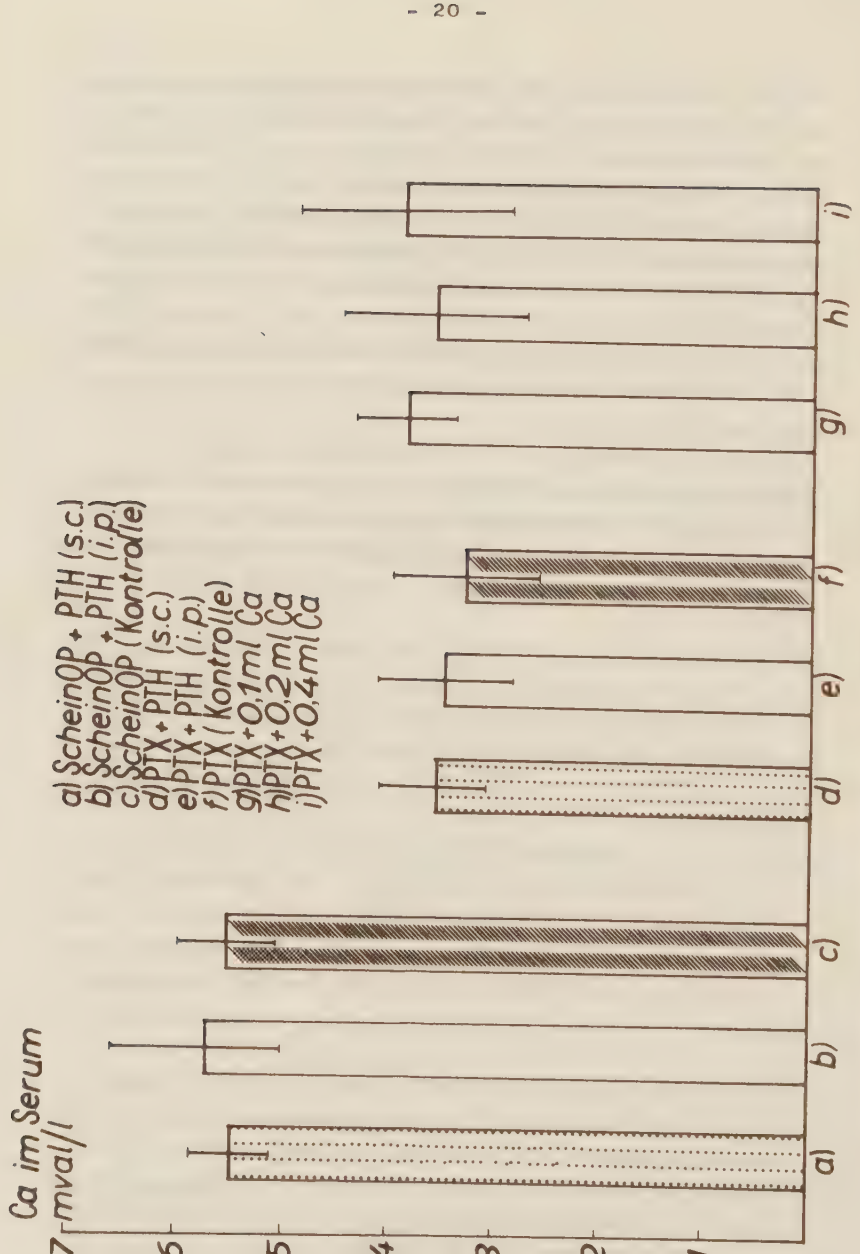


Abbildung 5: Calcium-Endwert im Serum der einzelnen Gruppen

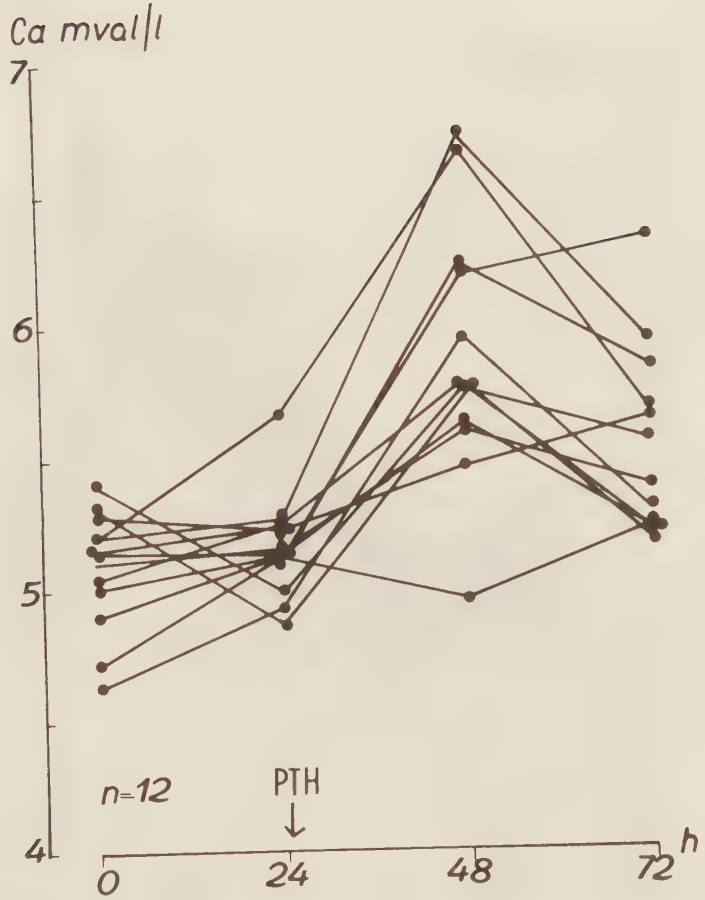


Abbildung 6: Einzelwerte des Ca-Stundenprofils der Gruppe II (ScheinOP + PTH) der Versuchsreihe I (PTH-Substitution nach 24 h)

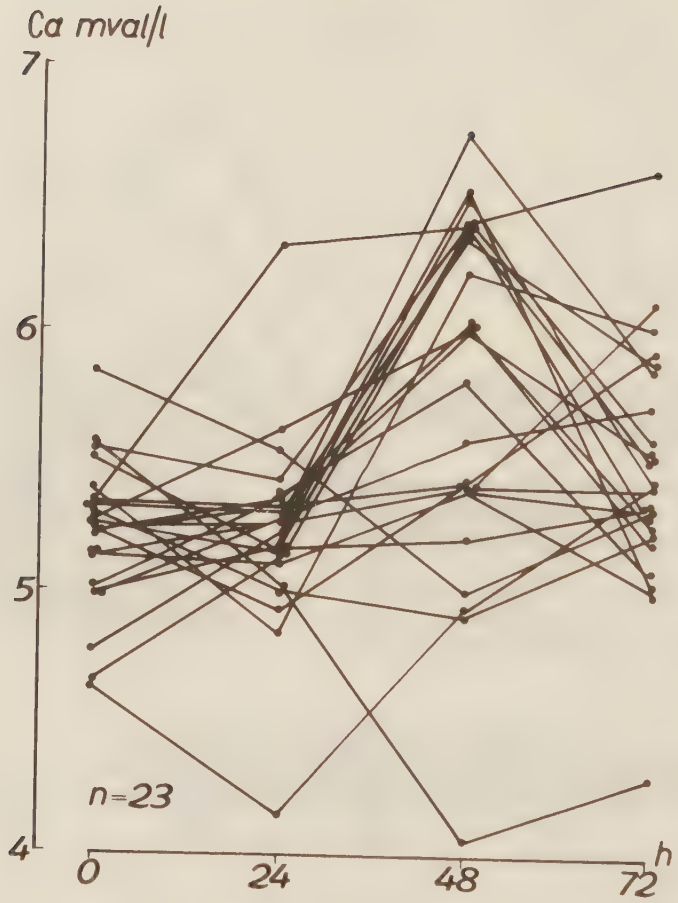


Abbildung 7: Einzelwerte des Ca-Stundenprofils der Gruppe III (ScheinOP, Kontrolle)

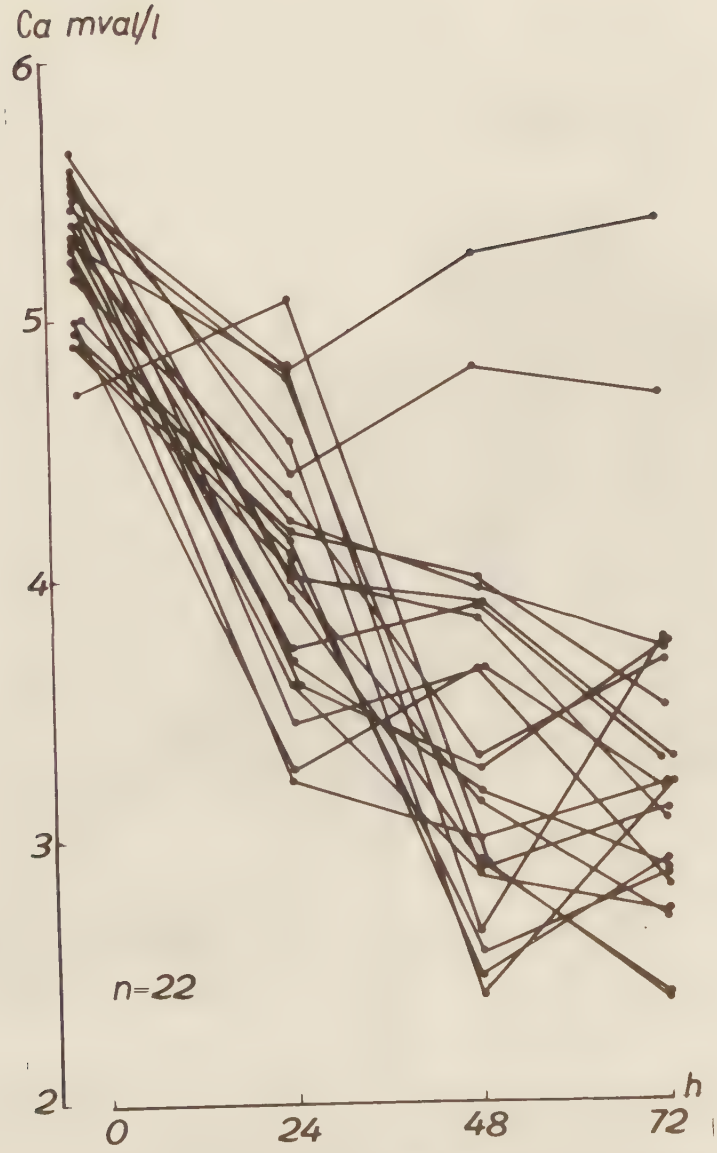


Abbildung 8: Einzelwerte des Ca-Stundenprofils der Gruppe IV (PTX, Kontrolle)

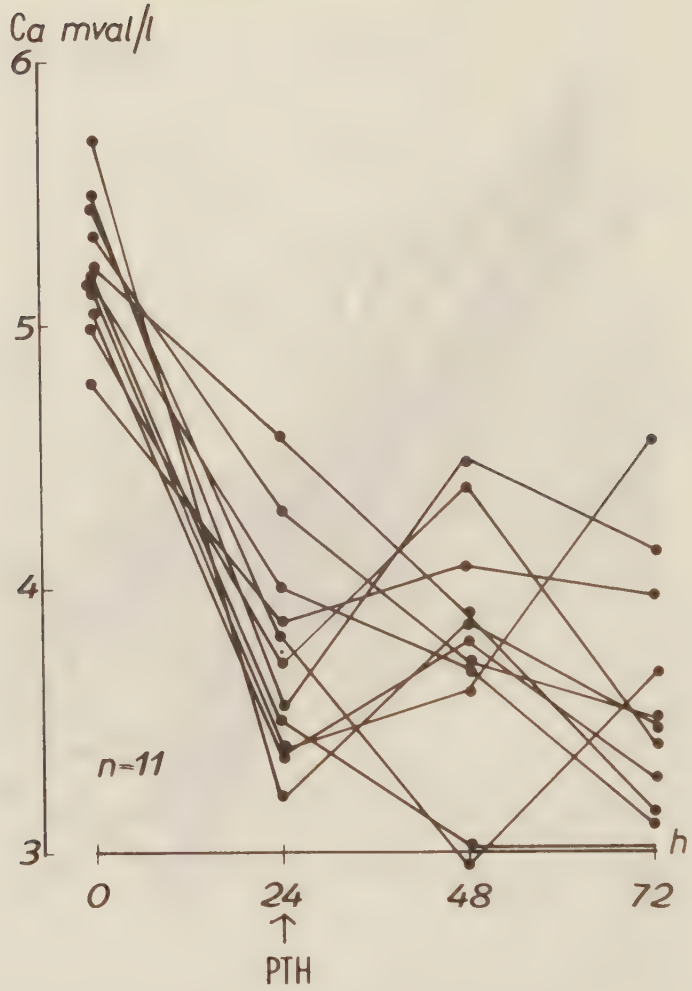


Abbildung 9: Einzelwerte des Ca-Stundenprofils der Gruppe I (PTX + PTH) der Versuchsreihe I (PTH-Substitution nach 24 h)

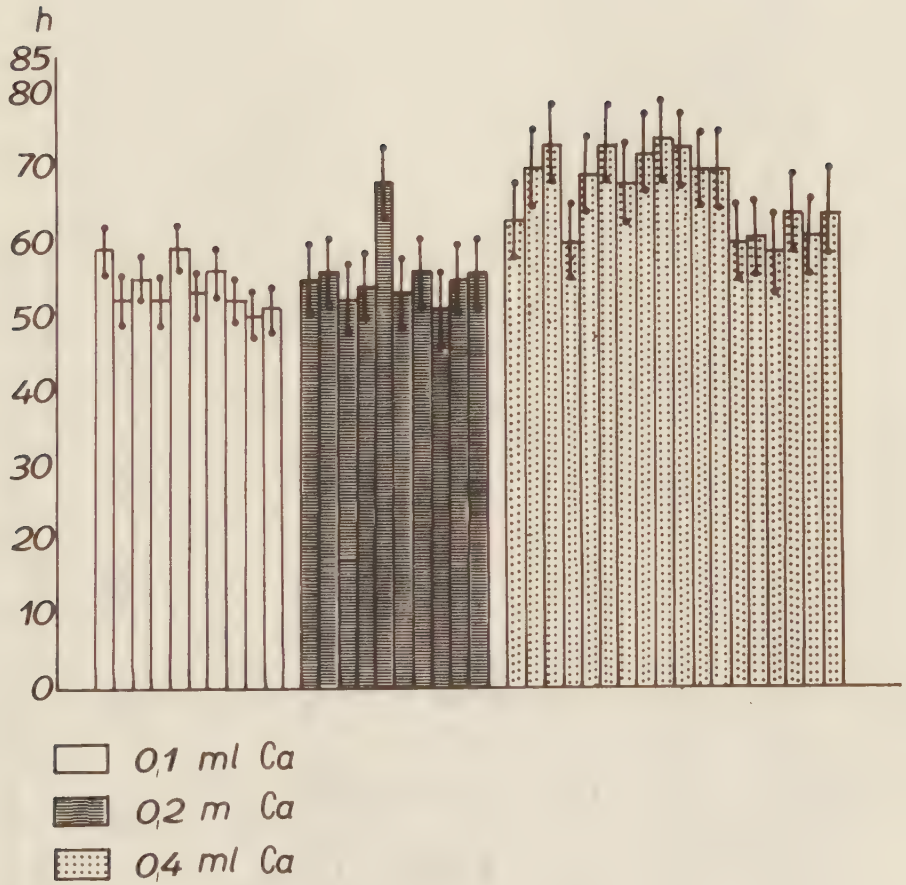


Abbildung 10: Darstellung der Verlängerung der Überlebenszeit der einzelnen Tiere mit Zunahme der Ca-Konzentration von 0,1/0,2/0,4 ml pro Tag gegebenem Ca-Glukonat

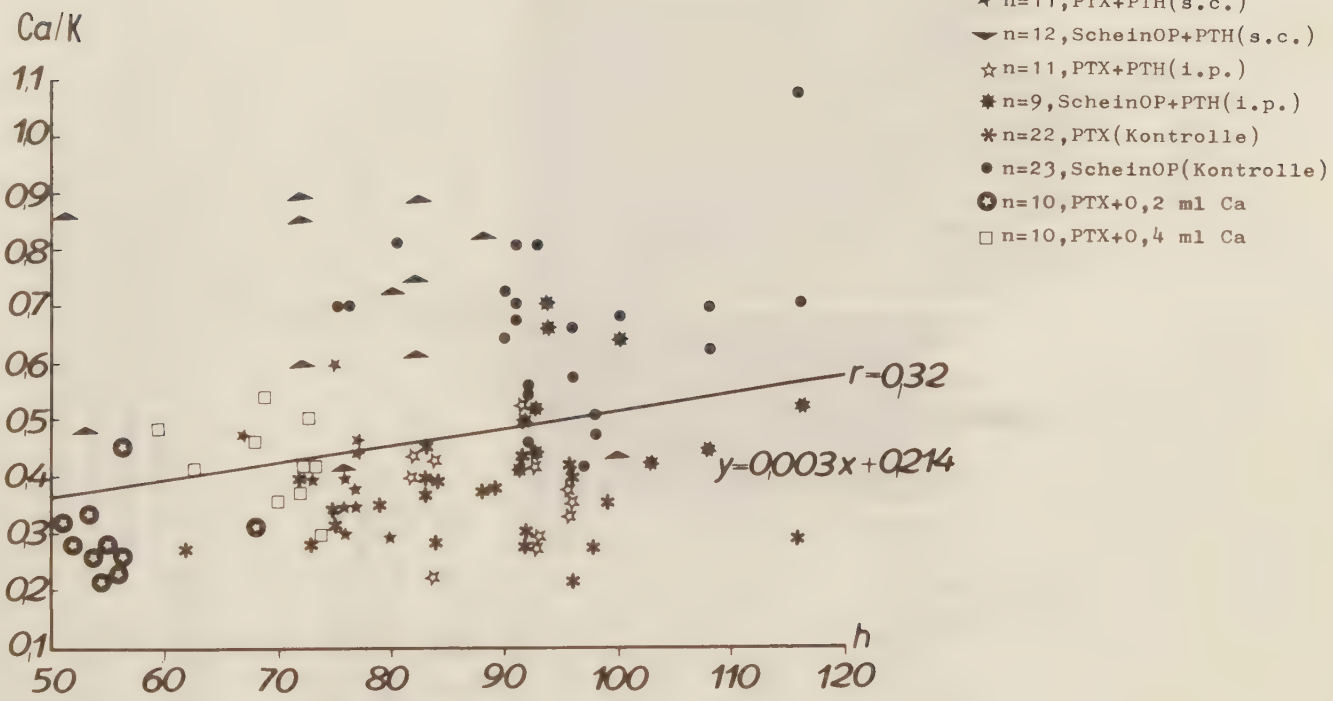


Abbildung 11: Korrelation zwischen den $\frac{Ca}{K}$-Werten im Serum und der Stunden-Überlebenszeit der Versuchstiere der einzelnen Gruppen ($r = 0,32$, $p < 0,001$)

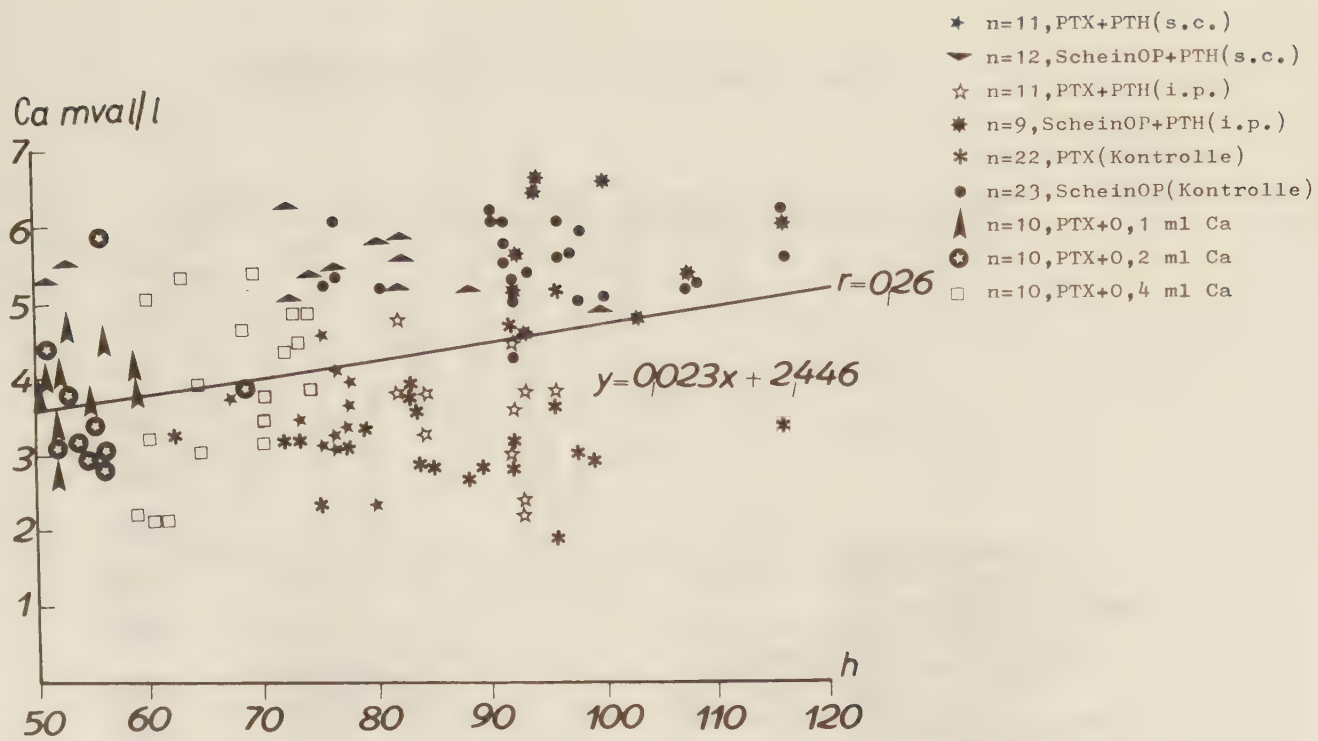


Abbildung 12: Korrelation zwischen den Ca-Werten im Serum und der Stunden-Überlebenszeit der Versuchstiere der einzelnen Gruppen ($r = 0,26$, $p < 0,01$)

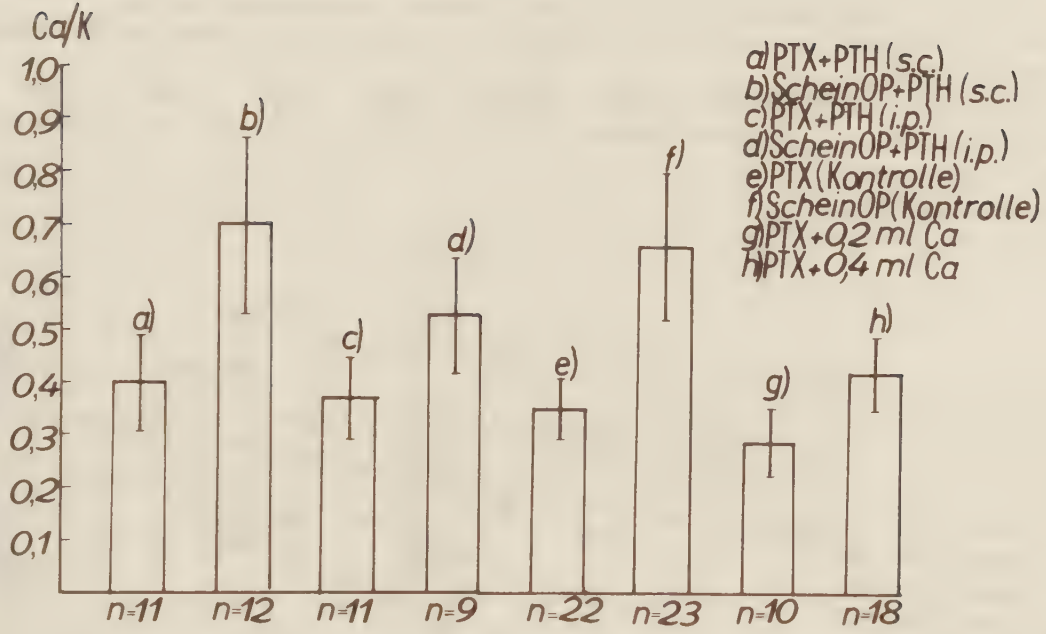


Abbildung 13: Ca/K-Quotient der einzelnen Gruppen

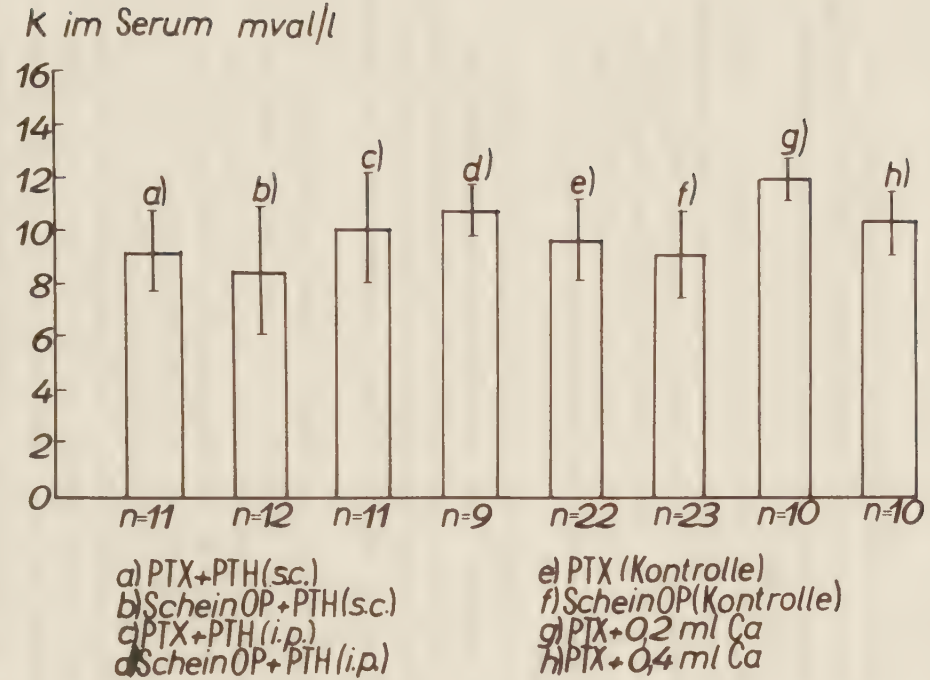


Abbildung 14: K-Endwert im Serum der einzelnen Versuchstiere innerhalb ihrer Gruppen

D. ZUSAMMENFASSENDE DARSTELLUNG UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die aus den vorliegenden Untersuchungen erzielten Ergebnisse lassen folgende Rückschlüsse auf die Wirkung von Parathormon als "Urämiegift" zu:

Der Vergleich der einzelnen Überlebenszeiten diente bei dieser Arbeit als Hauptparameter für die Bestimmung des Parathormons in seiner Eigenschaft als vermeintliches "Urämiegift".
Es stellte sich heraus, daß die mit Parathormon behandelten Tiere im Mittel etwa die gleiche oder eine höhere Überlebenszeit als die Kontrolltiere ohne PTH-Substitution aufwiesen. Dabei ergab sich, daß im Vergleich der einzelnen Gruppen zueinander die Art der Parathormondarreichung scheinbar verschiedene Überlebenszeiten erbrachte.
In den Versuchsreihen zeigte sich, daß Parathormon subcutan injiziert eine eindeutig kürzere Lebenszeit erbrachte, dagegen intraperitoneale Injektionen des gleichen Stoffes annäherungsweise der Überlebenszeit von scheinoperierten Tieren entsprach oder diese gar übertraf.

Insgesamt konnte vom Trend her eher eine Verlängerung der Überlebenszeit unter PTH beobachtet werden, wobei sich keine Signifikanz unter den einzelnen Gruppen ergab. Diese bei den Versuchen gewonnenen Erkenntnisse ließen daher den Schluß zu, ob nicht Parathormon, sondern vielmehr das Ausmaß der Hyperkaliämie im Wechselspiel mit Ca der limitierende Faktor von Überlebenszeiten sein könnte. Auf diesen Überlegungen aufbauend wurden drei weitere Kollektive gebildet, denen nach erfolgter Parathyroidektomie und Binephrektomie Calcium substituiert wurde. Unter der Vorstellung, daß Calcium als Therapeuticum zweiter Wahl bei Hyperkaliämie auch unter klinischen Bedingungen wirkungsvoll zum Einsatz kommt, wurde nachfolgender Versuch durchgeführt.

ANHANG

Unter diesem Aspekt ergab sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen den Serum-Ca-Werten und den Überlebenszeiten der Tiere. Ebenso konnte eine hochsignifikante Relation zwischen der Höhe des Calcium-Kalium--Quotienten und der Überlebenszeit der einzelnen Gruppen nachgewiesen werden, womit auch hier die protektive Wirkung des Calcium gegenüber dem Kalium gezeigt werden konnte.
Die so gewonnenen Ergebnisse ließen es demnach auch denkbar erscheinen, daß die verabreichten PTH-Gaben über ihre Calcium-Mobilisierung eine Verlängerung der einzelnen Überlebenszeiten bewirkt haben könnten.

Aus unseren Untersuchungen ging somit hervor, daß eine Verkürzung der Überlebenszeit, hervorgerufen durch die Wirkung von Parathormon als "Urämiegift", bei den einzelnen Tieren nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte. Vielmehr ergab sich der positive Einfluß von Calcium als Protektor gegenüber Kalium und damit verbunden verlängerte Überlebenszeiten.

Aus diesem Versuchsaufbau ist keine Folgerung möglich, daß PTH quo ad vitam eine Überlebenszeitverkürzung erzielt, wenn auch der direkt schädigende Einfluß auf den Knochenstoffwechsel, wie beim sekundären Hyperparathyroidismus bekannt, unbestritten ist.

STATISTIK

Mittelwert, Streuung, Fehler des Mittelwertes, Fehler der Differenz zweier voneinander unabhängiger Mittelwerte

Die Berechnung dieser Parameter erfolgte folgendermaßen:

Arithmetischer Mittelwert ($\bar{x}$):

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Streuung (s):

$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \bar{x}\sum x}{n-1}}$$

Fehler des Mittelwertes (e):

$$e = \sqrt{\frac{s^2}{n}}$$

Fehler der Differenz zweier voneinander unabhängiger Mittelwerte (S_D):

$$S_D = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$$

Die Signifikanz der Differenz der Einzelwerte wurde mit Hilfe des t-Testes überprüft:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{S_D}$$

Berechnung der Regressionsgeraden:

$$y = Ax + B$$

$$A = \frac{n\sum x_1 x_2 - \sum x_1 \sum x_2}{n\sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$B = \frac{\sum x_2 - R\sum x_1}{n}$$

Der Korrelationskoeffizient wurde nach Bravais von x versus y ermittelt.

P T X + P T H (s.c.)				
Probe-Nr.	Ca (mval/l)	K (mval/l)	Ca/K	Überlebenszeit (h)
1	3,41	7,70	0,44	77
2	3,48	8,50	0,40	73
3	4,57	7,50	0,60	75
4	3,10	7,50	0,41	76
5	2,33	8,00	0,29	80
6	3,15	9,50	0,33	75
7	4,15	11,90	0,34	76
8	3,80	8,00	0,47	67
9	3,28	10,80	0,30	76
10	3,67	10,50	0,34	77
11	3,97	9,80	0,45	77
$\bar{x}$	3,54	9,10	0,40	75
σ	0,57	1,45	0,09	3,13

Tabelle 1: Versuchsreihe I Gruppe I (PTX + PTH) Überlebenszeiten mit Ca und K Serumparametern von 11 urämischen Versuchstieren

Scheinoperation + P T H (s.c.)				
Probe-Nr.	Ca (mval/l)	K (mval/l)	Ca/K	Überlebenszeit (h)
1	5,00	11,20	0,44	100
2	5,38	8,90	0,60	74
3	5,18	6,30	0,82	88
4	5,93	7,90	0,75	82
5	5,64	6,30	0,89	82
6	5,21	8,30	0,62	82
7	6,32	7,10	0,89	72
8	5,55	11,50	0,48	53
9	5,29	6,10	0,86	51
10	5,10	6,00	0,85	72
11	5,83	7,90	0,73	80
12	5,48	12,90	0,42	76
$\bar{x}$	5,49	8,40	0,70	76
σ	0,37	2,24	0,17	13,02

Tabelle 2: Versuchsreihe I Gruppe II (ScheinOP + PTH) Überlebenszeiten mit Ca und K Serumparametern von 12 urämischen Versuchstieren

P T X + P T H (i.p.)				
Probe-Nr.	Ca (mval/l)	K (mval/l)	Ca/K	Überlebenszeit (h)
1	3,69	11,10	0,33	96
2	4,32	11,70	0,36	92
3	3,03	7,60	0,39	92
4	3,59	7,00	0,51	92
5	3,83	9,50	0,40	82
6	4,27	9,60	0,44	82
7	3,30	14,50	0,22	84
8	3,76	8,70	0,43	84
9	3,83	9,30	0,41	93
10	2,37	11,27	0,27	93
11	2,30	11,30	0,29	93
$\bar{x}$	3,48	10,15	0,37	89
σ	0,65	2,02	0,08	4,97

Tabelle 3: Versuchsreihe II Gruppe I (PTX + PTH) i.p. Überlebenszeiten mit Ca und K Serumparametern von 11 urämischen Versuchstieren

Scheinoperation + P T H (i.p.)				
Probe-Nr.	Ca (mval/l)	K (mval/l)	Ca/K	Überlebenszeit (h)
1	5,58	10,80	0,51	92
2	4,64	11,00	0,42	92
3	6,57	10,00	0,65	100
4	6,05	11,60	0,52	116
5	5,25	11,80	0,44	92
6	6,50	9,80	0,66	94
7	6,51	9,20	0,70	94
8	4,80	11,30	0,42	103
9	5,30	11,70	0,45	108
$\bar{x}$	5,69	10,80	0,53	99
σ	0,71	0,88	0,11	2,55

Tabelle 4: Versuchsreihe II Gruppe II (ScheinOP + PTH) Überlebenszeiten mit Ca und K Serumparametern von 9 urämischen Versuchstieren

Scheinoperation (Kontrolle)				
Probe-Nr.	Ca (mval/l)	K (mval/l)	Ca/K	Überlebenszeit (h)
1	5,54	6,80	0,81	91
2	5,37	8,40	0,81	93
3	5,86	8,20	0,71	91
4	5,22	6,40	0,81	80
5	5,93	8,70	0,68	91
6	6,10	8,30	0,73	90
7	5,98	9,10	0,65	90
8	5,34	7,60	0,70	76
9	5,26	7,10	0,70	75
10	6,00	9,10	0,65	76
11	4,98	10,50	0,47	98
12	5,93	11,60	0,51	98
13	5,63	13,10	0,42	97
14	4,30	9,40	0,45	92
15	5,32	9,40	0,56	92
16	5,57	7,20	0,70	116
17	6,23	9,90	1,08	116
18	5,03	9,00	0,55	92
19	5,59	9,60	0,58	96
20	6,10	9,20	0,66	96
21	5,20	8,30	0,62	108
22	5,05	11,70	0,66	100
23	5,20	10,90	0,69	108
$\bar{x}$	5,51	9,11	0,66	94
σ	0,45	1,62	0,14	10,88

Tabelle 5: Gruppe III ScheinOP (Kontrolle)
bei 23 urämischen Tieren

P T X (Kontrolle)				
Probe-Nr.	Ca (mval/l)	K (mval/l)	Ca/K	Überlebenszeit (h)
1	4,70	10,80	0,43	92
2	2,81	9,30	0,30	92
3	5,21	12,70	0,41	96
4	3,37	11,60	0,29	116
5	3,21	11,40	0,28	92
6	2,90	10,00	0,29	84
7	3,01	10,70	0,28	98
8	1,94	8,50	0,22	96
9	2,96	8,20	0,36	99
10	2,40	7,50	0,32	75
11	3,11	8,40	0,37	77
12	2,72	7,30	0,37	88
13	3,21	8,10	0,39	72
14	3,68	9,10	0,40	96
15	2,91	7,40	0,39	84
16	2,84	7,50	0,37	89
17	3,19	10,80	0,28	73
18	3,35	9,40	0,35	79
19	3,30	12,00	0,27	62
20	3,74	8,00	0,46	83
21	3,76	9,30	0,40	83
22	3,87	10,40	0,37	83
$\bar{x}$	3,28	9,47	0,35	87
σ	0,69	1,60	0,06	11,42

Tabelle 6: Gruppe IV (Kontrolle) (PTX) bei 22 urämischen Tieren

P T X + 0,1 ml Ca				
Probe-Nr.	Ca (mval/l)	K (mval/l)	Ca/K	Überlebenszeit (h)
1	4,10			59
2	3,94			52
3	3,58			55
4	2,87			52
5	4,06			59
6	4,61			53
7	4,37			56
8	3,30			52
9	3,79			50
10	3,90			51
$\bar{x}$	3,85			54
σ	0,48			3,05

Tabelle 7: Versuchsreihe III Gruppe V
Überlebenszeiten mit Ca-Serumparametern bei 10 urämischen Ratten und täglicher Substitution von 0,1 ml Ca

P T X + 0,2 ml Ca				
Probe-Nr.	Ca (mval/l)	K (mval/l)	Ca/K	Überlebenszeit (h)
1	2,94	12,90	0,22	55
2	2,99	11,70	0,25	56
3	3,02	10,50	0,28	52
4	3,14	11,75	0,26	54
5	3,92	12,30	0,31	68
6	3,75	11,15	0,33	53
7	5,88	13,05	0,45	56
8	3,92	12,10	0,32	51
9	3,43	12,15	0,28	55
10	2,94	12,00	0,24	56
$\bar{x}$	3,59	11,96	0,29	56
σ	0,85	0,72	0,06	4,47

Tabelle 8: Versuchsreihe III Gruppe VI
Überlebenszeiten mit Ca und K Serumparametern von 10 urämischen Versuchstieren bei täglicher Gabe von 0,2 ml Ca

P T X + 0,4 ml Ca				
Probe-Nr.	Ca (mval/l)	K (mval/l)	Ca/K	Überlebenszeit (h)
1	5,34	12,75	0,41	63
2	3,78	10,75	0,35	70
3	4,46	10,80	0,41	73
4	5,12	10,65	0,48	60
5	5,39	10,05	0,53	69
6	4,90	9,75	0,50	73
7	4,72	10,20	0,46	68
8	4,41	11,85	0,37	72
9	3,92	13,50	0,29	74
10	4,90	12,45	0,39	73
11	3,19			70
12	3,51			70
13	3,27			60
14	2,14			61
15	2,25			59
16	3,94			64
17	2,15			61
18	3,03			64
$\bar{x}$	3,91	11,28	0,42	67
σ	1,05	1,21	0,07	5,18

Tabelle 9: Versuchsreihe III Gruppe VII
Überlebenszeiten mit Ca und K Serumparametern von 18 urämischen Versuchstieren bei täglicher Gabe von 0,4 ml Ca

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Professor Dr. med. A. Heidland verpflichtet, dessen richtungsweisende Ratschläge mir beim Aufbau der Methodik ebenso wie die kritische Diskussion der erhobenen Befunde äußerst wertvoll waren.

Herrn Privatdozenten Dr. med. H. Hennemann danke ich für die Überlassung des Themas sowie die ständige Bereitschaft, mich bei der praktischen und theoretischen Bearbeitung zu unterstützen.

Herrn Professor Dr. med. Kurt Kochsiek, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes und für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Herzlicher Dank gilt weiterhin Herrn Dr. med. Günther Hevendehl für die fachkundige Anleitung und Unterstützung während der Durchführung der Experimente und deren Auswertung.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Albright, F.; Bauer, W.:
Studies of calcium and phosphorus metabolism. IV. The effect of parathyroid hormone.
J. Clin. Invest. 7, 139 (1929)

2. Arieff, A.I.; Massry, S.G.:
Calcium metabolism of brain in acute renal failure.
J. Clin. Invest. 53, 387 (1974)

3. Aurbach, G.D.; Keutmann, H.T.:
Structure, Synthesis and Mechanism of Action of Parathyroid Hormone.
J. Biochem. 28, 353 - 398 (1972)

4. Aurbach, G.D.:
Isolation of parathyroid hormone after extraction with phenol.
J. Biochem. 234 , 3179 (1959)

5. Bader, C.A.; Monet, J.D.; Rivaille, P. and Gaubert, C.M.:
Comparative in vitro biological activity of 1 - 34 N-Terminal synthetic fragments of human parathyroid hormone on bovine and porcine kidney membranes.
Endocr. Res. Commun. 3, 167 (1976)

6. Berson, S.A.; Yalow, R.S.:
Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 49, 613 (1963)

7. Berson, S.A.; Yalow, R.S.:
Immunochemical heterogenity of parathyroid hormone in plasma.
J. Clin. Endocr. 28, 1037 (1968)

8. Biddulph, D.M.; Hirsch, P.F.; Cary, W.:
Effect of Thyroparathyroidectomy and Parathyroid Hormone in Urinary Excretion of Calcium and Phosphate in the Golden Hamster.
Endocrinology 87, 1346 (1970)

9. Buckle, R.:
Measurement of Parathyroid hormone.
Clinics in Endocrinology and Metabolism, 3, 345 (1974)

10. Causton, A.; Chorlton, B. and Rose, G.A.:
An improved assay for parathyroid hormone, observing the rise of serum calcium in thyroparathyroidectomized rats.
J. Endocrin. 33, 1 (1965)

11. Chase, L.R.; Aurbach, G.D.:
Parathyroid function and the renal excretion of 3,5 adenylic acid.
Proc. Nat. Acad. Sci. 58, 518 (1967)

12. Cloix, J.F.; Cueille, G. and Funch-Brentano, J.L.:
Inhibition of bovine renal adenylate cyclase by urinary products.
Biomedicine 25, 215 (1976)

13. Collip, J.B.; Clark, E.P.:
Further studies on the physiological action of a parathyroid hormone.
J. biochem. 64, 485 (1925)

14. Davies, B.M.A.; Gordon, A.H. and Mussett:
A plasma calcium assay for parathyroid hormone using parathyroidectomized rats.
J. Physiol. Lond. 125, 383 (1954)

15. Davies, B.M.A.; Gordon, A.H.:
The effect of parathyroid hormone on phosphate excretion in the rat.
J. Endocrin. 9, 292 (1953)

16. Ellsworth, R.:
Studies on the physiology of the parathyroid glands.
Calcium and phosphorus studies on a case of idiopathic hypoparathyroidism.
J. Clin. Invest. 9, 123 (1929)

17. Follis, R.H. Jr.; Jackson, D.A.:
Renal osteomalazia and osteitis fibrosa in adults.
John's Hopkins Med. J. 72, 232 (1943)

18. Forth, W.; Henschler, D. and Rummel, W.:
Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliographisches Institut Mannheim 1975

19. Glimour, J.R.:
The parathyroid Glands and Skeleton in Renal Disease.
Oxford, University Press Inc. New York

20. Greene, Eunice, Chace:
The Anatomy of the Rat.
Hafner Publishing Company, New York and London 1963, S. 112

21. Grollmann, A.:
The role of the kidney in the parathyroid control of the blood calcium as determined by studies of the nephrectomized dog.
Endocrinology 55, 166 (1954)

22. Guisado, R.; Arieff, A.J.:
Changes in the electroencephalogram in acute uremia.
J. Clin. Invest. 55, 738 (1975)

23. Hampers, C.L.; Katz, A.I.:
Disappearance of uremic itching after subtotal parathyroidectomy.
New Engl. J. Med. 279, 695 (1968)

24. Kaminsky, N.I.:
Effects of parathyroid hormone on plasma and urinary adenosine 3', 5'-monophosphate in man.
J. Clin. Invest. 49, 2387 (1970)

25. Katz, A.D.; Kaplan, L.:
Parathyroidectomy for hyperplasia in renal disease.
Arch. Surg. 107, 51 (1973)

26. Kenny, D.; Munson, Paul E.:
A Method for the biological assay of phosphaturic activity in parathyroid extracts.
Endocrinology 64, 513 (1959)

27. Kleemann, C.R.; Better, O. and Massry, S.G.:
Divalent ion metabolism and osteodystrophie in chronic renal failure.
Yale J. Biol. Med. 40, 1 (1967)

28. Lilienfeld-Toal, H. von; Hesch, R.D.; Huefner:
Excretion of cyclic 3'5'-adenosine monophosphate in renal insufficiency and primary hyperparathyroidismus after stimulation with parathyroid hormone.
HORM. MET, RES. 6, 314 (1974)

29. Llach, F.; Massry, S.G. and Singer, F.R.:
Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidismus.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 339 (1975)

30. Marsh, W.H.; Fingerhut, B. and Miller, H.:
Automated and manual direct methods for the determination of blood urea.
Clinical chemistry 11, 624 (1965)

31. Martin, T.J.; Melick, R.A. and de Luise, M.:
Metabolism of Parathyroid Hormone:
Degradation of ^{125}I-Labelled Hormone By A Kidney Enzyme.
Biochem. J. 111, 509 (1969)

32. Massry, S.G.; Popovitzer, M.M.:
Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidismus in uremia.
New Engl. J. Med. 279, 697 (1968)

33. Massry, S.G.; Coburn, J.W.:
Secondary Hyperparathyroidism in chronic renal failure.
The clinical spectrum in uremia during haemodialysis and after renal transplantation.
Archs intern Med. 124, 431 (1969)

34. Massry, S.G.; Coburn, J.W.:
Mineral content of human skin in uremia:
Effect of secondary hyperparathyroidism and
haemodialysis.
Proc. Eur. Dial. Transpl. Ass. 7, 140 (1970)

35. Massry, S.G.; Coburn, J.W.; Friedler, R.M.;
Kurokawa, K. and Singer, F.R.:
Relationship between the kidney and parathyroid
hormone.
Nephron 15, 197 (1975)

36. Möhring, K.:
Operationsstreß
Clin. Sci. 1974 (submitted for publication)

37. Munson, P.L.:
Studies on the role of the parathyroid glands
in calcium and phosphorus metabolism.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 60, 776 (1955)

38. Munson, P.L.:
Biological assay of parathyroid hormone.
In the parathyroids, Eds. R.O. Greep and R.V.
Talmage Springfield, Charles E. Thomas, pp.
94 - 113

39. Orimo, Hajime; Fujita, Takuo; Morii, Hirotoshi
and Nakao, Kiku:
Inactivation in Vitro of Parathyroid Hormone.
Activity by Kidney Slices.
Endocrinology 76, 255 (1965)

40. Pappenheimer, A.M.; Wilens, S.L.:
Enlargement of the parathyroid glands in
renal disease.
Am. J. Path. 11, 73 (1935)

41. Pappenheimer, A.M.:
The effect of experimental reduction of kidney substance upon the parathyroid glands and skeletal tissue.
J. exp. Med. 64, 965 (1936)

42. Parfitt, A.M.:
Soft tissue calcification in uremia.
Archs. Inter. Med. 124, 5447 (1969)

43. Pollak, V.E.; Schneider, F.:
Chronic renal disease with secondary hyperparathyroidismus.
Archs. Inter. Med. 103, 200 (1959)

44. Potts, J.T.; Jr. Murray:
Parathyroid Hormone: Sequence, synthesis, immunoassay studies.
Am. J. Med. 50, 639 (1971)

45. Pullman and Lavender:
Direct action of a purified parathyroid extract.
Endocrin. 67, 570 (1960)

46. Reiffenstein, E.C.:
The parathyroid glands.
Baltimore: Williams and Wilkins, S. 71 (1948)

47. Reiss, E.; Canterbury, J.M.:
A radioimmunassay of parathyroid hormone in man.
Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 128, 501 (1968)

48. Stanbury, S.W.; Lumb, G.A.:
Parathyroid function in chronic renal failure: a statistical survey of the plasma biochemistry in azotaemic renal osteodystrophy.
Q. J. Med. 35, 1 (1966)

49. Stanbury, S.W.:
Azoteamic renal osteodystrophy.
Brit. Med. Bull. 13, 57 (1957)

50. Stern, F.:
Ueber Uraemie.
Inaugural-Dissertation, Würzburg 1967,
Druck der C.J. Becker'schen Buchdruckerei,
Würzburg 1967

51. Steward, G.S.; Bowen, H.F.:
The urinary phosphate excretion factor of parathyroid gland extracts: A hormone or an artefact.
Endocrinology 51, 80 (1952)

52. Stoerk, H.C.:
Activity of Parathyroid Hormone in Nephrectomized Rat.
Proceedings of the society of the experimental Biology and Medicine 54, 50 - 53 (1943)

53. Talmage, R.V.; Elliot, J.R.:
Changes in the extracellular fluid levels of Calcium Phosphate and Citrate Ions in nephrectomized rats following parathyroidectomy.
Endocrinology 59, 27 - 33 (1956)

54. Talmage, R.V.: Kraintz, F.W.:
Progressive change in renal phosphate and calcium excretion in rats following parathyroidectomy or parathyroid administration.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 87, 263 (1954)

55. Taylor, A.L.; Davis, B.B.:
Factors influencing the urinary excretion of 3,5, adenosine monophosphate in humans.
J. Clin. Endocr. 30, 316 (1970)

56. Treacher, R.J.:
Bioassay of Parathyroid Hormone In Rats By Determination of Plasma Calcium, Urinary P Excretion and Serum Alkaline Phosphatase.
J. Endocrin. 35, 229 - 238 (1966)

57. Vajda, F.J.; Melick, R.A. and Martin, R.J.:
Destruction of bovine parathyroid hormone labeled with ^{131}I by rat kidney tissue.
Endocrinology 84, 162 (1969)

LEBENSLAUF

Am 29.6.1949 wurde ich in Mellrichstadt als Sohn des Tierarztes Dr. Hubert Widenmayer und seiner Ehefrau Margot, geborene Bullinger, geboren.

Von 1955 - 1961 besuchte ich die Volksschule in Mellrichstadt und im Anschluß daran das Rhön--Gymnasium in Bad Neustadt/Saale. Dort legte ich im Jahre 1971 die Reifeprüfung ab.

Nach einer dreijährigen Wartezeit auf einen Studienplatz in Medizin, in der ich die Hotelfachschule in Garmisch-Partenkirchen besuchte, wurde mir ein solcher im Sommersemester 1974 für Würzburg zugeteilt. Dort legte ich im März 1976 die Ärztliche Vorprüfung, im März 1977 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, im März 1979 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im April 1980 nach Absolvierung des Praktischen Jahres den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Seit 1.6.1980 bin ich am Kreiskrankenhaus Mellrichstadt als Assistenzarzt tätig.

Johannes Widenmayer

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80